

## КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ЛЕКАРСТВЕН ПРОДУКТ

### 1. Наименование на лекарствения продукт

*ALPROSTAPINT 20 µg – Инфузионен концентрат*

### 2. Състав

1 ампула от 1 ml съдържа 20 µg Alprostadil

### 3. Лекарствена форма

Разтвор

### 4. Клинични характеристики

#### 4.1. Показания

При лечението на периферна артериална оклузивна болест, степен III – IV по Fontaine, в случаи, когато лечението, целящо разширяване на съдовите отвори е невъзможно или неуспешно.

#### 4.2. Дозировка и начин на приложение

##### Дозировка

Въз основа на натрупания до момента опит, интравенозната терапия може да се прилага съгласно следната схема на дозировка:

50-250 ml приготвен инфузионен разтвор, съдържащ 40 µg PGE<sub>1</sub> (2 ампули *ALPROSTAPINT 20 µg*) се вливат интравенозно за период от 2 часа (=333 ng/мин.; инфузионна скорост: 0.4-2 ml/мин., с използването на инфузионна микросистема при обем 50 ml). Тази доза се влива еднократно, в случай на тежки клинични симптоми до 2 пъти на ден.

##### Дозировка при пациенти с нарушена бъбречна функция:

Ако нивата на креатинин надвишават 1.5 mg/dl, лечението започва с 50 – 250- ml готов инфузионен разтвор, съдържащ 20 µg PGE<sub>1</sub> (1 ампула *ALPROSTAPINT 20 µg*), два пъти дневно като се приема за период от 2 часа. В зависимост от общите клинични симптоми, лекарят може да увеличи дозата до достигането на гореупоменатата “нормална доза” в рамките на 2-3 дни.

При пациенти с бъбречна недостатъчност или сърдечни проблеми вливаното количество не трябва да надвишава 50 – 100 ml / ден, като трябва да се използва микросистема за инфузия.

##### Начин на прием:

Само след разреждане със съответният разредител, чрез непряката централна венозна инфузия, при използването на подходяща автоматична инфузионна помпа (вж. „Указания за прилагане”).

МИНИСТЕРСТВО НА ЗДРАВЕОПАЗВАНЕТО

Приложение към  
разрешение за употреба №

692/14.03.06



## Продължителност на лечението

След триседмично лечение лекарят трябва да определи дали пациентът би имал полза от продължаване на лечението. В случай, че не са постигнати положителни резултати, терапията следва да бъде прекратена. Лечението не трябва да продължава повече от 4 седмици.

### 4.3. Противопоказания

Свръхчувствителност към някоя от съставките на лекарствения продукт, случаи на недостатъчно лекувани форми на сърдечни аритмии, сърдечна недостатъчност, коронарна болест на сърцето. Сърдечен инфаркт или инсулт в рамките на 6 месеца преди началото на терапията.

Бременност и кърмене.

Пациенти с клинични или радиологични показания на белодробен оток или начални признаци на белодробен оток (напр. белодробни инфилтрации), и в случаи на тежки хронични нарушения на вентилацията. Пациенти с признаци на остри чернодробни нарушения (повишени стойности на трансминазите или гама глутамилтрансферазата), или установени остри чернодробни нарушения. Случаи, при които е възможна появата на кръвоизливи (нови стомашни или дуоденални язви, политравми).

При наличие на общи противопоказания за провеждане на инфузионна терапия, като например декомпенсирана сърдечна недостатъчност, мозъчен или белодробен оток, нарушена бъбречна функция (олигоанурия) и хиперхидратация.

### 4.4. Предупреждения и специални предпазни мерки

Предписването на *ALPROSTAPINT 20 µg* следва да се извършва само от лекари, които имат опит в ангиологията (т.е. в областта на кръвоносните и лимфните съдове), запознати са със съвременната апаратура за непрекъснато наблюдение на сърдечно-съдовите функции и разполагат с необходимото оборудване.

Въпреки че все още няма информация за негативни ефекти, *ALPROSTAPINT 20 µg* трябва да се предписва само при строг медицински контрол в следните случаи: Тежка бъбречна недостатъчност, недостатъчно адекватно контролиран захарен диабет, тежка недостатъчност на церебралните съдове, повишени нива на тромбоцитите (тромбоцити < 400.000/µl), периферна полиневропатия, анамнестични данни за камъни в жлъчката, стомашна язва, анамнестични данни за язви, глаукома, епилепсия.

При пациенти с нарушена сърдечна функция, които са лекувани едновременно с антихипертонични препарати, и пациенти с коронарна болест на сърцето, сърдечно-съдовите показатели трябва да се наблюдават през целия период на лечение с *ALPROSTAPINT 20 µg* и още един след прекратяването на лечението. За да се избегне евентуални симптоми на хиперхидратация, в такива случаи не трябва да се надвишава количеството от 50 – 100 ml / ден (инфузионна помпа) на разтворителя. Сърдечно-съдовите функции трябва да бъдат следени отблизо (кръвно налягане и сърдечна честота), а ако е необходимо и телесното тегло, воден баланс, централно венно налягане и



ехокардиографски мониторинг. На наблюдение също така следва да бъдат подложени и пациенти с периферни отоци или с нарушения на бъбречната функция (с нива на серум-креатинина  $> 1.5 \text{ mg} / 100 \text{ ml}$ ).

Към инфузионния разтвор не могат да бъдат добавяни други медикаменти (вж. 4.2. “Дозировка и начин на приложение” и 6.6. “Указания за прилагане”). В случай, че е необходимо успоредно да се приемат и на други лекарствени препарати, те следва да се прилагат по отделен интравенозен път. Ако това е невъзможно, химико-фармацевтичната съвместимост на препаратите в байпаса следва да бъде потвърдена.

Това лекарство съдържа 750 mg етилов алкохол на ml. Всеки инфузионен разтвор съдържа до 1.5 g етилов алкохол, което е опасно за пациенти с алкохолна зависимост. Необходима е специална преценка при лечението на жени по време на бременност и кърмене, деца, и високо рискови групи, като например пациенти с чернодробни заболявания или епилепсия.

#### **4.5. Лекарствени и други взаимодействия**

При лечение с *ALPROSTAPINT 20 µg*– инфузионен концентрат е възможно усилването на действието на антихипертоничните препарати.

Антикоагулантния ефект на *ALPROSTAPINT 20 µg*– инфузионен концентрат може да засили хеморагичния ефект на тромбоцитните антиагреганти и фибринолитичните средства.

Поради потенциалното увеличение на съдоразширяващия ефект, други съдоразширяващи препарати следва да се приемат успоредно само при интензивно наблюдение на сърдечносъдовите функции.

#### **4.6. Бременност и кърмене**

Все още няма достатъчно данни, отнасящи се до ефекта от прилагането върху хора. Затова Alprostarint не трябва да бъде предписван на бременни или кърмещи жени.

#### **4.7. Въздействие при шофиране или работа с машини**

Както и при други лекарства, които въздействат на сърдечно-съдовата функция, способността за управление на автомобил и работа с машини може да бъде увредена.

#### **4.8. Нежелани реакции**

Болка, отичане, зачервяване, парене, обща слабост, сърбеж, болка, възпаление или флебит могат да се появят на мястото на вливането, или в съответния крайник. В повечето случаи тези промени са обратими и могат да бъдат намалени с понижаване на дозата.

Общите нежелани реакции включват: главоболие, температура, повишена чувствителност към топлина, студени тръпки, потене и зачервяване, стомашно-чревни оплаквания (гадене, повръщане, загуба на апетит, диария, стомашни болки), кожни реакции (алергични симптоми, сърбеж, цианоза, ставни оплаквания, промяна на кръвното налягане (сорт-специално хипотония),



бивентрикуларна сърдечна недостатъчност, тахикардия, аритмия, сърцебиене, болки в гръдния кош, световъртеж и умора, състояния на дезориентация.

В отделни случаи се наблюдава внезапно събиране на течност в дробовите (белодробен оток) или на общи нарушения на сърдечната функция.

При продължителност на лечението повече от 2-4 седмици, са наблюдавани изолирани случаи на образуване на излишна костна тъкан, при тубуларните кости, което след това се възстановява в нормално състояние.

Отклонения от лабораторните параметри (като повишаване на С-реактивния протеин и на трансминазите, увеличение на тромбоцитите в кръвта, и изменение на броя на левкоцитите), които се връщат в нормалните си граници след прекратяване на инфузионната терапия.

#### 4.9. Предозиране

Освен увеличената вероятност за поява на нежелани реакции, са възможни също и понижаване на кръвното налягане и рефлекторна тахикардия, заради съдоразширяващия ефект на препарата. При поява на симптоми на предозиране, дозата на ALPROSTAPINT 20 µg – инфузионен концентрат следва да бъде намалена или инфузионната терапия следва да бъде прекратена.

Лечението на симптомите на предозирането трябва да бъде патогномично, въпреки че като цяло не е необходимо, с оглед на бързия метаболизъм на субстанцията.

#### 5. Фармакологични характеристики

Код по терапевтична класификация: (АТС-Code) C01E A01.

##### 5.1. Фармакодинамика

Простагландин Е<sub>1</sub> стимулира системното кръвообращение посредством отпускане на предкапилярната клапа Той подобрява кръвотока като увеличава подвижността на еритроцитите и възпрепятства агрегацията им. Активирането на тромбоцитите е ефикасно възпрепятствано, поради възпрепятстване на агрегацията, склонността към деформиране и отделянето на субстанции от гранулите на тези клетки. Едновременно с това се засилва фибринолитичната активност като резултат от стимулирането на плазминогенния активатор.

PGE<sub>1</sub> възпрепятства синтеза на холестерол по зависим от дозата начин и предизвиква намаляване на активността на LDL рецептора, като намалява по този начин клетъчния прием на холестерол. PGE<sub>1</sub> повишава насищането с кислород и глюкоза и съдейства за по-доброто оползотворяване на тези субстанции в исхемичните тъкани.

Установено е също така, че PGE<sub>1</sub> намалява митотичната активност и пролиферацията на гладкомускулните клетки.

PGE<sub>1</sub> възпрепятства също така и активацията на гранулоцитите и макрофагите, включително и последващата секреция на токсични метаболити. По такъв начин се неутрализира критичният патофизиологичен механизъм, който е в основата на увреждането на тъканите при възпалителни процеси, които е възможно да възникнат при исхемия



Вливането на PGE<sub>1</sub> при периферна артериална недостатъчност води до отслабване или пълно облекчение на остатъчната болка и до частично или пълно излекуване на исхемичните улцерации. Благоприятното състояние на заболяването, което може да бъде постигнато посредством това лечение, се задържа и след прекратяването на терапията.

## 5.2. Фармакокинетика

Алпростадилът при хора има плазмен полуживот 30 секунди или по-малко. По тази причина плазмените нива се достигат в рамките на няколко минути при постоянна интравенозна инфузия. При здрави доброволци, измерените средни едогенни PGE<sub>1</sub> плазмени концентрации по време и след двучасово интравенозно вливане на плацебо са между 1-2 pg/ml. По време на двучасово интравенозно вливане на 60 µg алпростадил, PGE<sub>1</sub> плазмените концентрации се увеличават бързо до концентрация на платото от около 6 pg/ml. След спиране на вливането PGE<sub>1</sub> плазмените концентрации се връщат в рамките на няколко минути в основно положение. Увеличаването на плазмения PGE<sub>1</sub> се явява пропорционално на предписаната доза/скорост на вливане - 30 µg / 2 часа, 60 µg / 2 часа, 120 µg / 2 часа.

Около 80% от системно циркулиращия PGE<sub>1</sub> се метаболизира при едно преминаване през белите дробове (основно посредством β- и ω-окисление). Отделянето на метаболитите става основно през бъбреците в рамките на 24 часа. След последващо разпадане посредством β- и ω-окисление повечето поларни метаболити се екскретират първоначално с урината – 88% и изпражненията – 12% за 72 часа. Няма констатиран непроменен PGE<sub>1</sub> и няма доказателства за задържане на PGE<sub>1</sub> или негови метаболити в тъканите.

## 5.3. Предклинични данни за безопасност

Генотоксичните опити показват, че не се очаква мутагенно въздействие при хората.

Данните за остра токсичност на алпростадил са от юли 2004 базирани на Registry of Toxic Effects of Chemical Substances на National Institute of Occupational Safety and Health част от Агенцията за здравеопазване и безопасност на населението на САЩ. След единично дозово приложение, интравенозно или интраартериално приблизителната LD<sub>50</sub> при мишки и плъхове е 20 mg алпростадил на кг телесно тегло. След орално единично дозово приложение средно LD<sub>50</sub> при плъхове е около 200 mg/kg.

За субакутна/хронична токсичност при дневно интравенозно болусно инжектиране на плъхове през 90 дни са наблюдавани първите признаци на токсичност при стойности близки до 60 µg алпростадил/ кг телесно тегло дневно. Второ проучване за 6 месеца беше проведено с кучета при двучасова дневна интравенозна инфузия на PGE<sub>1</sub> / 15 µg/kg до 135 µg/kg/. Най-ниската токсична доза след 13 седмици третиране превишава 135 µg/kg.

## 6. Фармацевтични характеристики

6.1. Списък на помощни вещества  
Ethanol, anhydrous

6.2. Несъвместимост



Подходящи разредители за интравенозна инфузия са физиологичен разтвор или 5% глюкозен разтвор. Не са правени тестове за евентуална съвместимост с други инфузионни разтвори.

### **6.3. Срок на годност**

24 месеца; приготвен разтвор трябва да се използва в рамките за 24 часа, като се съхранява на тъмно в хладилник (2-8°C). Разтвори, приготвени преди повече от 24 часа, следва да бъдат унищожени.

### **6.4. Съхранение**

Съхранява се при температура 2°C - 8°C (в хладилник) и на тъмно.

### **6.5. Вид на опаковката**

5 кафяви стъклени ампули, всяка съдържа 1 ml.

### **6.6. Указания за прилагане**

Подходящи разредители са физиологичен разтвор или 5% глюкозен разтвор.

1 – 2 ампули (= 1-2 ml) *ALPROSTAPINT 20 µg* се разреждат със стерилен изотоничен разтвор на натриев хлорид или 5%-ов воден разтвор на глюкоза в асептични условия до достигане на краен обем от 100 – 250 ml. Така приготвеният разтвор съдържа 20-40 микрограма PGE<sub>1</sub>.

Инфузионният разтвор трябва да се приготви непосредствено преди употребата. Приготвеният разтвор има срок на годност 24 часа като се съхранява на тъмно в хладилник (2-8°C).

Разтвори, приготвени преди повече от 24 часа трябва да се унищожат!

### **7. Притежател на разрешението за употреба:**

Pint-Pharma G.m.b.H., 1210 Vienna

### **8. Регистрационен номер:**

### **9. Дата на първото разрешение / Подновяване**

27 юни 1997, 28 юни 2002

### **10. Дата на последна редакция на текста**

### **11. Начин на отпускане**

По лекарско предписание и само в аптеки; забранява се повторно отпускане.

